



Рис. 4. Индивидуальный рост больных в см (а) и SDS роста (б) в начале терапии ГР (I) и после достижения окончательного роста (II).

от $-0,9$ до $11,9$ см. Различие параметров, видимо, частично обусловлено возрастом начала лечения, режимом терапии ГР (дозой и частотой введения), дополнительным назначением ОК, временем начала заместительной терапии ЭЭ и ростом родителей. Данные, приведенные в статье, свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований с целью установления оптимального возраста для начала терапии ГР, когда и как добавлять анаболические стероиды, и выбора оптимального времени и режима заместительной терапии эстрогенами.

УДК 616-055.3-055.5/7-092:575.224.23]-053.25-085

P. Chatelain, A. Wallstrom

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ У ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА, ЛЕЧЕННЫХ ГОРМОНОМ РОСТА

Аннотация

Среди 8457 детей, находящихся на лечении генотропином, сведения о которых внесены в базу данных международного мониторинга роста фирмы «Каби Фармация» (КИГС) до июня 1992 г., 818 пациентов были с синдромом Тернера (СТ). Побочные эффекты, классифицированные как «серьезные» и «несерьезные», зарегистрированы у 62. Основываясь на данных относительно побочных эффектов, можно полагать, что клиническая переносимость гормона роста (ГР) при СТ сравнима с наблюдаемой при лечении ГР больных с недостаточностью ГР.

Ключевые слова: Синдром Тернера, побочные эффекты, лечение гормоном роста.

После того, как было показано, что кратковременное лечение гормоном роста (ГР) способно вызывать ускорение роста и у детей без недостаточности ГР [1—3], что привело к более широкому применению этого препарата, особенно актуальным стал вопрос о его безопасности. Синдром Тернера (СТ) — первое клинически хорошо изученное состояние, при котором были начаты исследования по терапевтическому применению ГР. Поскольку после кратковременной терапии было отмечено ускорение роста [1—5], то потребовалось проведение долгосрочных исследований для установления воздействия терапии на увеличение окончательного роста. Не вызывает сомнений, что в результате длительного лечения большого количества больных возрастает число побочных эф-

ЛИТЕРАТУРА

- Rosenfeld R. G., Frane J., Attie K. M. et al. // J. Pediat.— 1992.— Vol. 121.— P. 49—55.
- Nilsson K. O., Albertsson-Wikland K., Aronson S. et al. Long-term results of combination treatment with growth hormone. Oxandrolone and Ethinyloestradiol in girls with Turner syndrome.— Amsterdam, 1993 (in press).
- Vanderschueren-Lodeweyckx M., Massa G., Maes M. et al. // J. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 70.— P. 122—126.
- Rongen-Westerlaken C., van Es A., Wit J. M. et al. // Amer. J. Dis. Child.— 1992.— Vol. 146.— P. 817—820.
- Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfeld.— Amsterdam, 1991.
- Lyon A. J., Preece M. A., Grand D. B. // Arch. Dis. Child.— 1985.— Vol. 60.— P. 932—935.
- Ranke M. B., Pfluenger H., Rosendahl W. et al. // Europ. J. Pediat.— 1983.— Vol. 141.— P. 81—88.
- Naeraa R. W., Nielsen J. // Acta paediat. scand.— 1990.— Vol. 79.— P. 182—192.
- Karlberg J., Albertsson-Wikland K., Naeraa R. W. et al. // Collaboration with the Swedish and Deutch Study Group for GH-treatment.— 1992 (in press).
- Sybert V. T. // J. Pediat.— 1984.— Vol. 104.— P. 365—369.
- Hausler G., Schemper M., Frisch H. et al. // Turner's Syndrome and Growth-Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfeld.— Amsterdam, 1991.— P. 67—73.
- Bernasconi S., Giovanelli G., Volta C. et al. // Ibid.— P. 53—57.
- Hibi I., Tanae A., Tanaka T. et al. // Ibid.— P. 75—81.
- Kastrup K. W. // Acta paediat. scand.— 1988.— Suppl. 343.— P. 43—46.
- Martinez A., Heinrich J. J., Domene H. et al. // J. clin. Endocr.— 1987.— Vol. 65.— P. 253—258.
- Brook C. G. D., Murset G., Zachmann M., Prader A. // Arch. Dis. Child.— 1974.— Vol. 49.— P. 789—795.

фектов (ПЭ) по сравнению с тем, что отмечается при кратковременной терапии. Поэтому для установления безопасности терапии ГР необходим тщательный систематический отчет о возникновении ПЭ при длительном лечении ГР. Создание большой компьютеризированной базы данных, позволяющей установить частоту возникновения ПЭ при лечении ГР, является одной из целей международного мониторинга роста, проводимого «Каби Фармация» (КИГС), направленного на длительное наблюдение за большим количеством больных [6, 7].

В этом коротком сообщении мы приводим предварительные данные относительно возникновения ПЭ у большого числа девочек с СТ, леченных ГР.

Больные и методы

Это сообщение основывается на наблюдениях за всеми больными с СТ, получавших лечение генотропином, сведения о которых внесены в базу данных КИГС до июля 1992 г. Все ПЭ были разделены на «серьезные» и «несерьезные» в соответствии со следующим определением.

Побочный эффект

Побочное действие представляет собой непредвиденное явление, возникающее у больного в процессе участия в КИГС независимо от того, связано ли оно с терапией ГР или нет. Это касается изменения как состояния больного, так и резуль-

татов лабораторного обследования, которые оказывают или способны оказать нежелательное воздействие на здоровье или же самочувствие больного.

К «серьезным» ПЭ относятся те, которые являются смертельными или угрожающими жизни больного, ведут к утрате трудоспособности, приводят к госпитализации больного или увеличивают ее срок, являются проявлением злокачественных новообразований, являются врожденными аномалиями, возникают в результате передозировки.

Диагноз СТ был поставлен на основании результатов анализа кариотипа периферических лимфоцитов. Во время возникновения ПЭ больные лечились либо одним ГР, либо ГР в комбинации с эстрогенами или андрогенами. Клиническая характеристика больных и данные о ростовом эффекте терапии приведены в сообщениях [8—11].

Результаты

В июне 1992 г. в базе данных КИГС содержались сведения о 8457 детях, получающих лечение генотропином, включая 818 больных с СТ [8]. В группе больных с СТ было отмечено возникновение ПЭ у 62 больных, из них у 9 они расценены как «серьезные». В то время 818 детей входили в состав общего числа 1783 больных, получавших лечение на протяжении года. Частота возникновения «серьезных» ПЭ составила 0,5 %. ПЭ были классифицированы в соответствии с 18 основными категориями (см. таблицу).

Обсуждение

Сообщение КИГС о ПЭ, возникающих у больных с СТ при лечении ГР, по-видимому, не является полноценным, как и в случае двух предыдущих сообщений КИГС о ПЭ, зарегистрированных во время лечения ГР у больных с недостаточностью ГР [6, 7]. С одной стороны, кажется невероятным утаивание опасных осложнений терапии ГР, с другой стороны, вполне возможно, что лечащие врачи не сообщают о каких-то неопасных для жизни ПЭ. Опубликованная частота возникновения опасных ПЭ (0,5 %) ниже числа, приведенного (0,8 %) в сообщении КИГС № 8 [7] для всех больных, сведения о которых включены в эту базу данных до 25 марта 1992 г. Оба значения достаточно малы. Мы полагаем, что установленная в процессе кратковременного лечения ГР клиническая толерантность к терапии ГР при СТ, по-видимому, сопоставима с таковой при лечении ГР больных с недостаточностью ГР. Довольно низкая встречаемость меланоза (увеличение размера пигментных пятен) противоречит данным, опубликованным J. Bourguignon и соавт. [12]. Это позволяет предполагать, что информация, поставляемая врачами для КИГС, может быть не абсолютно исчерпывающей. С другой стороны, увеличение размера пигментных пятен, вероятно, не имеет такого большого значения, как ранее сообщалось, и может быть диагностировано только посредством картирования пятен и тщательного наблюдения за больными. Если все так на самом деле, то это говорит о том, что данный феномен не представляется настолько важным, как это предполагалось ранее.

Что касается «несерьезных» и редких ПЭ, то их распространенность у детей с СТ, получающих лечение ГР, чрезвычайно трудно оценить из-за отсутствия данных контрольной группы, которая должна быть представлена нелечеными больными того же возраста. Для разрешения этой проблемы можно было бы попробовать провести ретроспек-

тивный анализ всех ПЭ, возникших в течение года до начала лечения ГР, и сопоставить эти данные с результатами аналогичного обследования нелеченых больных. Возможно, что это пред- ставило бы нам дополнительную информацию о

ПЭ, зарегистрированные у больных с СТ на фоне лечения генотропином

| ПЭ (системно-органная классификация) | «Серьез- ные», ПЭ | Всего |
|---|-------------------|-------|
| Изменения в месте введения | | |
| Атрофия в месте введения | 0 | 1 |
| Реакция в месте введения | 0 | 1 |
| Общие нарушения | | |
| Боль в спине | 1 | 1 |
| Жар | 0 | 2 |
| Гриппоподобная симптоматика | 1 | 3 |
| Отеки | 0 | 2 |
| Боль | 0 | 2 |
| Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, общие | | |
| Сердечная недостаточность | 1 | 1 |
| Нарушения со стороны сердца | 0 | 1 |
| Изменения центральной и периферической нервной системы | | |
| Судороги | 0 | 1 |
| Судороги, большие припадки | 1 | 1 |
| Головная боль | 1 | 2 |
| Эндокринные нарушения | | |
| Тиреоидиты | 0 | 1 |
| Фетальные нарушения | | |
| Коарктация аорты | 0 | 1 |
| Нарушения функции желудочно-кишечного тракта | | |
| Гастроэнтериты | 0 | 2 |
| Рвота | 0 | 1 |
| Слуховые и вестибулярные расстройства | | |
| Глухота | 0 | 1 |
| Нарушения функции печени и желчных путей | | |
| Гепатит | 0 | 1 |
| Метаболические нарушения и расстройства питания | | |
| Сахарный диабет | 1 | 1 |
| Гиперхолестеринемия | 1 | 1 |
| Нарушения со стороны костно-мышечной системы | 0 | 0 |
| Переломы нижних конечностей, других отделов, множественные переломы | 0 | 1 |
| Психические расстройства | | |
| Психологические проблемы в связи с СТ | 0 | 1 |
| Агрессивность | 0 | 1 |
| Возбуждение | 0 | 1 |
| Нарушения репродуктивной функции | | |
| Аменорея | 0 | 2 |
| Вагинальные кровотечения | 0 | 1 |
| Снижение сопротивляемости организма | | |
| Герпес | 0 | 1 |
| Инфекция | 0 | 1 |
| Инфекция бактериальная | 0 | 1 |
| Инфекция вирусная | 0 | 2 |
| Средний отит | 0 | 2 |
| Нарушения функции дыхательной системы | | |
| Кашель | 0 | 1 |
| Фарингит | 0 | 6 |
| Синусит | 0 | 1 |
| Стридор | 0 | 1 |
| Хирургические вмешательства | 0 | 1 |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 0 | 2 |
| Изменения кожи и ее придатков | | |
| Алопеция | 1 | 2 |
| Экзема | 0 | 1 |
| Меланоз | 0 | 1 |
| Зуд | 0 | 1 |
| Сыпь | 0 | 2 |
| Нарушения со стороны мочеполовой системы | | |
| Недержание мочи | 0 | 1 |
| Изменения ретикулоэндотелиальной системы | | |
| Лимфатический отек | 1 | 1 |

динамике частоты возникновения ПЭ на фоне лечения ГР в каждой подгруппе детей, получавших ГР.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tzagournis M.* // *J. A. M. A.*— 1969.— Vol. 210.— P. 2373—2376.
2. *Tanner J. M., Whitehouse R. H., Hughes P., Vince F.* // *Arch. Dis. Child.*— 1971.— Vol. 46.— P. 745—782.
3. *Raiti S., Moore W. V., van Vliet G., Kaplan S. L.* // *J. Pediat.*— 1986.— Vol. 109.— P. 949.

4. *Rosenfeld R. G.* // *Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies* / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfeld.— Amsterdam, 1991.— P. 221—224.
5. *Takano K., Shizume K., Hibi I.* // *Ibid.*— P. 249—255.
6. *Ranke M.* // *KIGS Biannual Rep.*— 1991.— Vol. 1, N 6.— P. 13—16.
7. *Chatelain P., Wilton P.* // *Ibid.*— 1992.— Vol. 1, N 8.— P. 48—52.
8. *Wilton P.* // *Ibid.*— 1991.— Vol. 2, N 9.— P. 7—17.
9. *Ranke M. B., Guilbaud O.* // *Ibid.*— P. 41—49.
10. *Price D. A., Albertsson-Wikland K.* // *Ibid.*— P. 19—33.
11. *Albertsson-Wikland K.* // *Ibid.*— P. 51—62.
12. *Ernoult C., Bourguignon J. P., Pierard G. E.* // *Horm. Res.*— 1991.— Vol. 35.— Suppl. 2.— P. 27.

Редактор Л. П. Поленова.
Технический редактор В. П. Александрова.

Художественный редактор Н. И. Корюнова.
Корректор Т. В. Полушина.

Сдано в набор 12.05.94. Подписано в печать 08.06.94. Формат 60×88¹/₈. Печать офсетная. Усл. печ. л. 11,22. Цв. вкл. 0,5. Усл. кр. отт. 12,26. Уч. изд. л. 13,81.
Тираж 1553. Заказ 579.

Ордена Трудового Красного Знамени
Издательство «Медицина» Москва 101000, Петроверигский пер. 6/8.
Набрано на ордена Трудового Красного Знамени
Чеховском полиграфическом комбинате
Комитета Российской Федерации по печати
142300, г. Чехов Московской области
Отпечатано в Подольском филиале
142110, г. Подольск ул. Кирова. 25